



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 14 DEC. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

THIS PAGE BLANK (USPTO)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES DATE 18 OCT 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 0212964 18 OCT. 2002		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 28953			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date <input type="text"/>
		N°	Date <input type="text"/>
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/>	Date <input type="text"/>
		N°	Date <input type="text"/>
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de benzo[e][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	12, Place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE 18 OCT 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0212964 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		28953	
6 MANDATAIRE			
Nom		WENGER	
Prénom		Sabine	
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	12, Place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.55.72.60.00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.55.72.72.13	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence).	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Sabine WENGER, Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

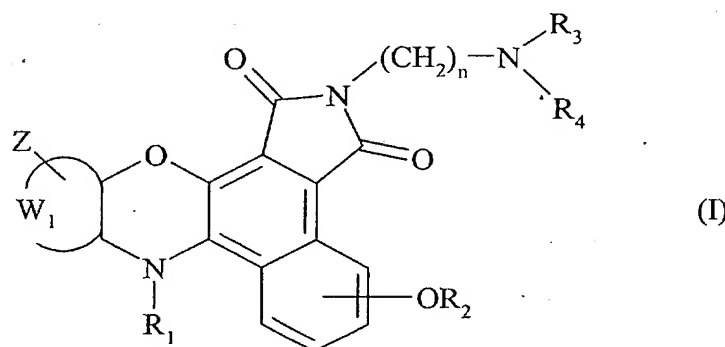
La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne les nouveaux dérivés benzo[e][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Les composés de la présente invention trouvent une utilisation thérapeutique intéressante grâce à leur activité antitumorale.

Dans la littérature, le J. Pharm. Sciences, 1974, 63(8), pp 1314-1316 décrit la synthèse de dérivés benzoxazinoquinoline qui possèdent des propriétés antitumorales. La demande de brevet EP 0841337 revendique des dérivés 7,12-dioxa-benzo[a]anthracénique substitués et décrit leurs propriétés anticancéreuses.

Les composés de la présente invention trouvent leur originalité à la fois dans leur structure et dans leur utilisation en tant qu'agent antitumoraux. Ils présentent également une biodisponibilité nettement supérieure par rapport à ceux de l'art antérieur.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- W_1 représente avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle ou un groupement pyridinyle,
- Z représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, halogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

- **R₁** représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, -C(O)-R₅ et une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, substitués par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisi parmi atomes d'halogène, groupements cyano, -OR₆, -NR₆R₇, -CO₂R₆, -C(O)R₆, -C(O)-NHR₆,

dans lesquels :

⇒ R₅ représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou aryloxy,

⇒ R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou,

R₆ + R₇ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les portent, un hétérocycle de 5 à 6 chaînons, monocyclique, contenant éventuellement au sein du système cyclique un second hétéroatome choisi parmi oxygène et azote,

- **R₂** représente un atome d'hydrogène ou un groupement de formule -CH₂CH₂O-R₈ dans laquelle :

R₈ représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, -S(O)_t-R₆ (dans lequel R₆ est tel que défini précédemment, t représente un entier compris entre 0 et 2 inclus) ou T₁-R₉ (dans lequel T₁ représente une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée et R₉ représente un groupement choisi parmi halogène, cyano, -OR₆, -NR₆R₇, -C(O)H, -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R₇),

- **R₃, R₄**, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou,

R₃ et R₄ forment ensemble, avec atome d'azote qui les portent, un hétérocycle de 5 à 6 chaînons, monocyclique, contenant éventuellement au sein du système cyclique un second hétéroatome choisi parmi oxygène et azote,

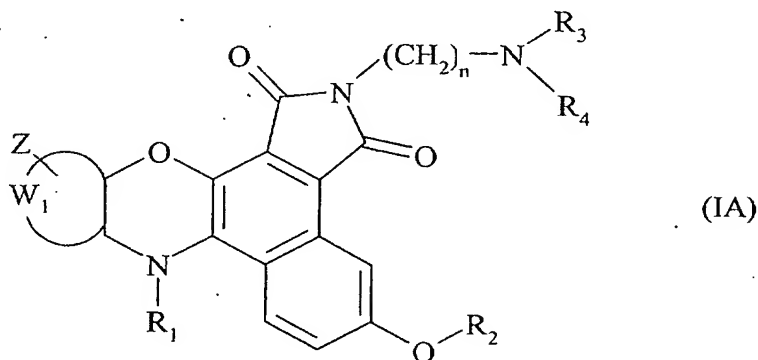
- n représente un entier compris entre 1 et 6 inclus

leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

- étant entendu que par aryle, on comprend un groupement phényle, naphthyle, dihydronaphthyle, tétrahydronaphthyle, indényle ou indanyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.
- 10 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

- 15 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, etc...

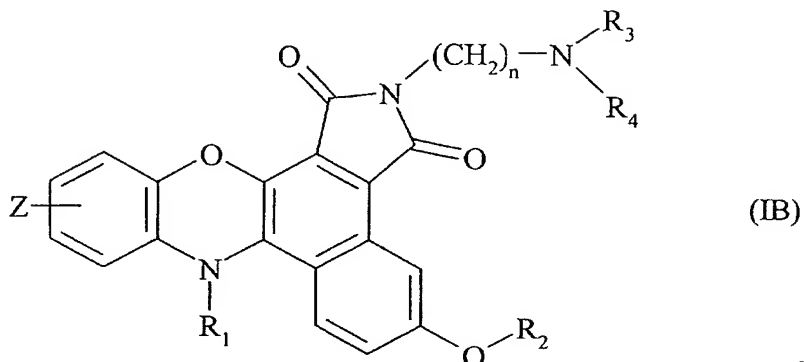
Les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IA) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W_1 , Z et n sont tels que définis dans la formule (I).

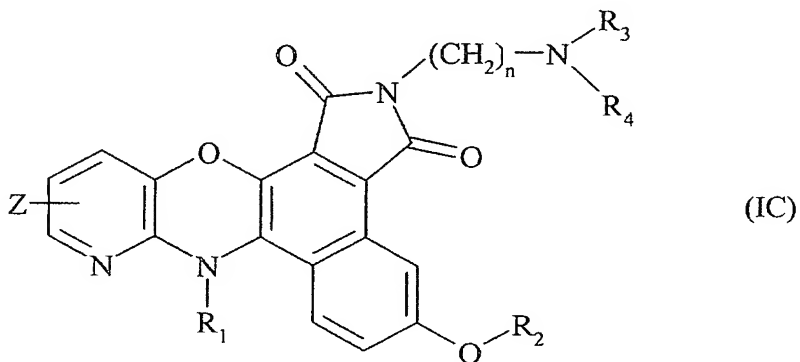
- 20 Selon une deuxième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les

composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IB)



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Z et n sont tels que définis précédemment.

Selon une troisième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IC) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Z et n sont tels que définis précédemment.

D'une façon intéressante, le groupement Z préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène.

D'une autre façon intéressante, le groupement R_1 préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène et le groupement $-C(O)-R_5$ dans lequel R_5 représente plus particulièrement un atome d'hydrogène.

D'une façon avantageuse, le groupement R_2 préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène et le groupement $-CH_2CH_2O-R_8$ dans lequel R_8 représente plus particulièrement un atome d'hydrogène.

D'une façon très avantageuse, les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels n représente le nombre entier 2.

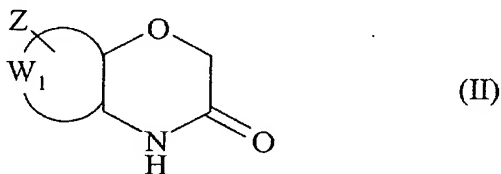
De façon particulièrement avantageuse, les groupements R_3 et R_4 , préférés selon l'invention, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

Les composés préférés selon l'invention sont le :

- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diéthylamino)éthyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-8-carbaldéhyde-1,3-dione,
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthylméthanesulfonate)benzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]-oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-dione.

Les énantiomères, diastéréoisomères, N-oxydes, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés font partie intégrante de l'invention.

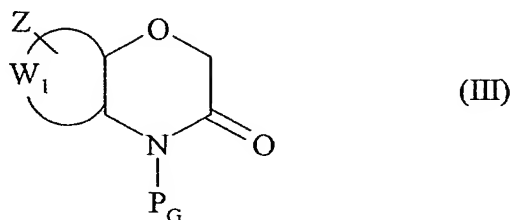
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I),

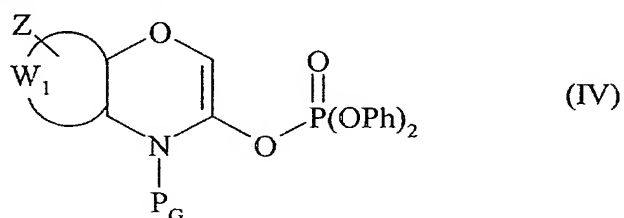
composé de formule (II) dont on protège la fonction amine avec un groupement protecteur

P_G bien connu de l'homme de l'art pour conduire au composé de formule (III) :



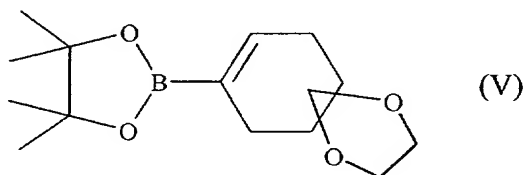
dans laquelle P_G représente un groupement tert-butyloxycarbonyl ou phénoxycarbonyl et W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

5 composé de formule (III) qui est traité par du diisopropylamidure de lithium suivi de chlorophosphate de diphenyle pour conduire au composé de formule (IV) :

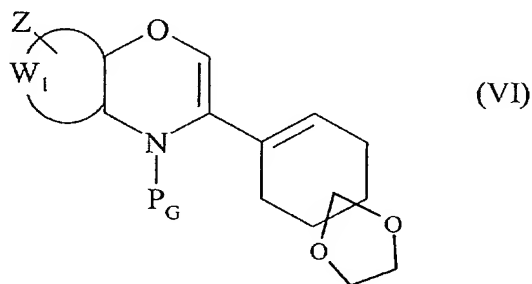


dans laquelle P_G , W_1 , et Z sont tels que définis précédemment,

10 composé de formule (IV) qui est traité, en présence de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium, par un composé de formule (V) :



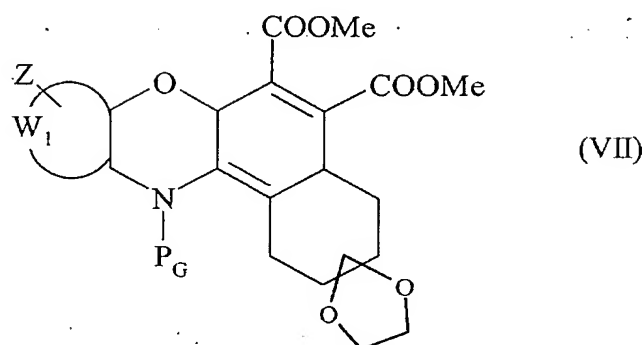
pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle P_G , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

15 composé de formule (VI) qui est :

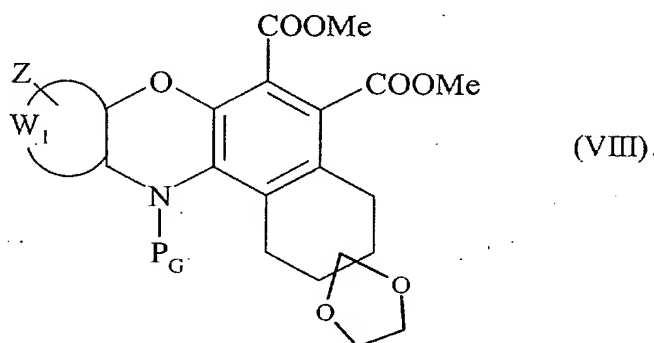
- soit traité sous atmosphère inerte, par de l'acétylène dicarboxylate de diméthyle, pour conduire au composé de formule (VII) :



(VII)

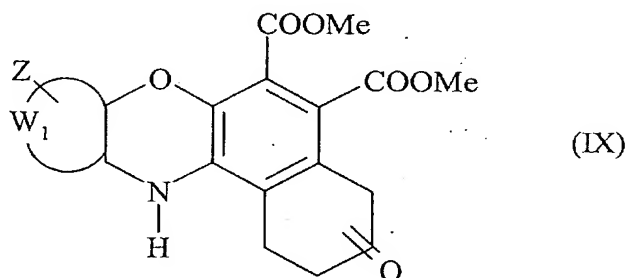
dans laquelle P_G, W₁ et Z sont tels que définis précédemment,
composé de formule (VII) qui est :

- ♦ soit mis en présence de N-bromosuccinimide et de peroxyde de benzoyle, pour
conduire au composé de formule (VIII) :



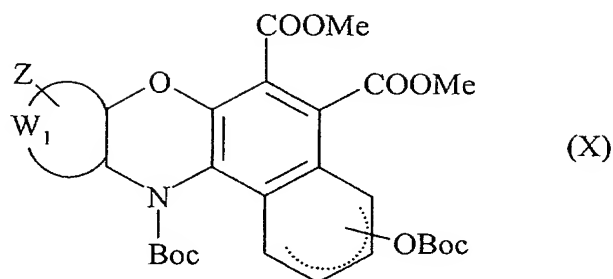
(VIII)

dans laquelle P_G, W₁ et Z sont tels que définis précédemment,
composé de formule (VIII) qui est soumis à l'action d'acide chlorhydrique pour conduire au
composé de formule (IX) :

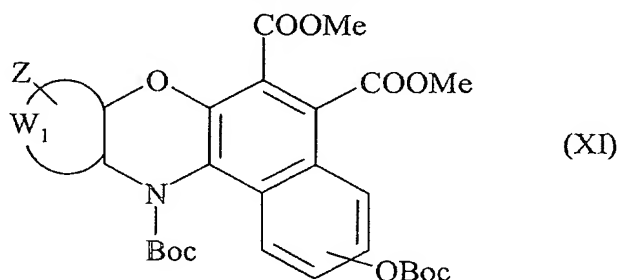


(IX)

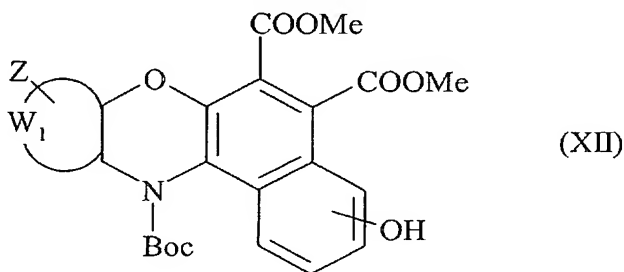
- 10 dans laquelle W₁ et Z sont tels que définis précédemment,
composé de formule (IX) qui est soumis à l'action de di-tert-butyldicarbonate en présence
de 4-diméthylaminopyridine, pour conduire au composé de formule (X) :



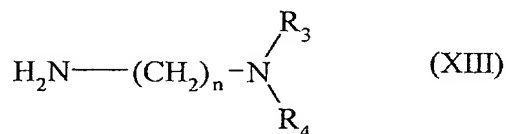
dans laquelle --- représente une liaison simple ou double, Boc représente un groupement tert-butyloxycarbonyl et W₁ et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (X) qui est soumis à l'action de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, pour conduire au composé de formule (XI) :



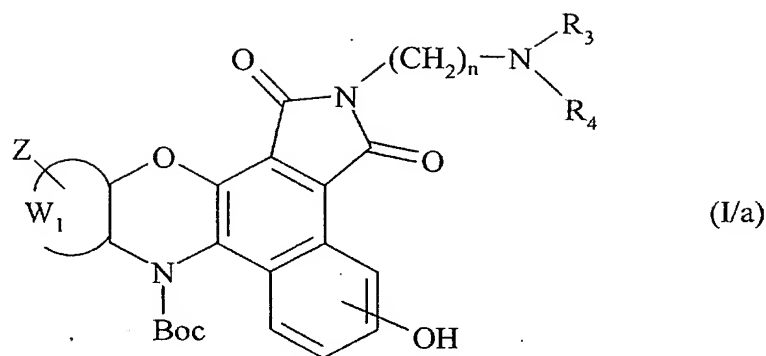
dans laquelle Boc, W₁ et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (XI) qui est soumis à l'action de méthanolate de sodium puis qui est hydrolysé pour conduire au composé de formule (XII) :



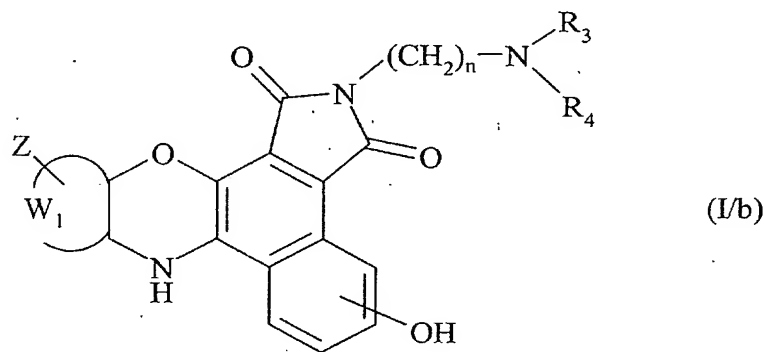
dans laquelle Boc, W₁ et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (XII) qui est soumis à l'action d'un composé de formule (XIII) :



dans laquelle R₃, R₄ et n sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

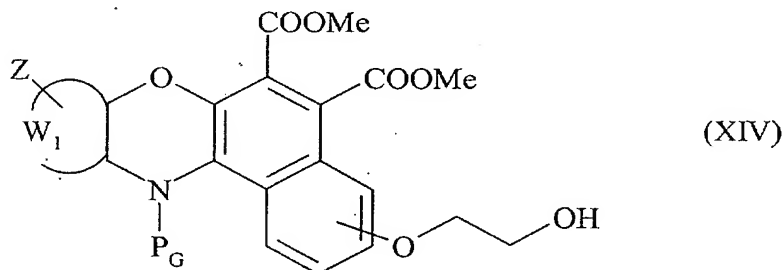


dans laquelle Boc, R₃, R₄, W₁, Z et n sont tels que définis précédemment,
composé de formule (I/a) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction
que le composé de formule (VIII), pour conduire au composé de formule (I/b), cas
particulier des composés de formule (I) :

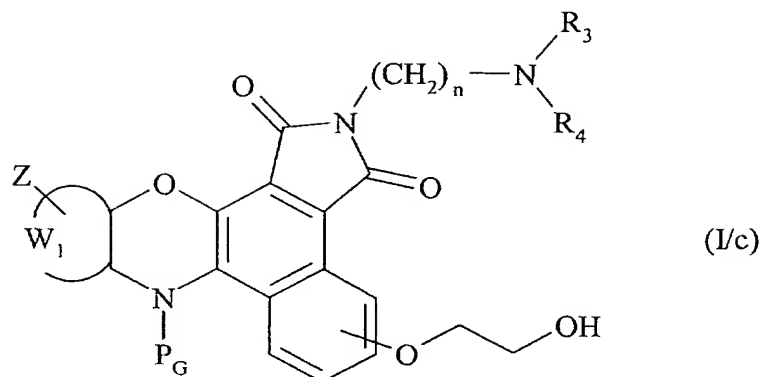


dans laquelle R₃, R₄, W₁, Z et n sont tels que définis précédemment,

- ◆ soit soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (X),
pour conduire au composé de formule (XIV) :

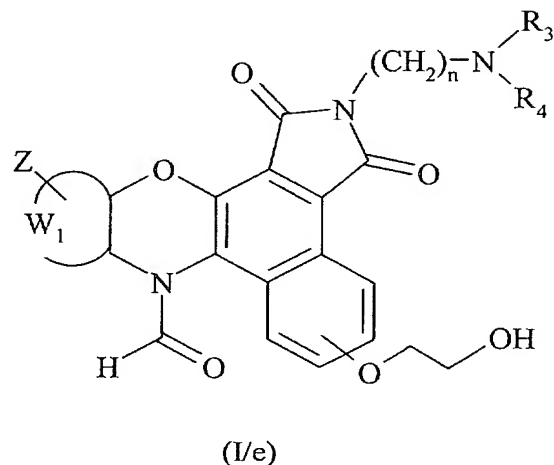
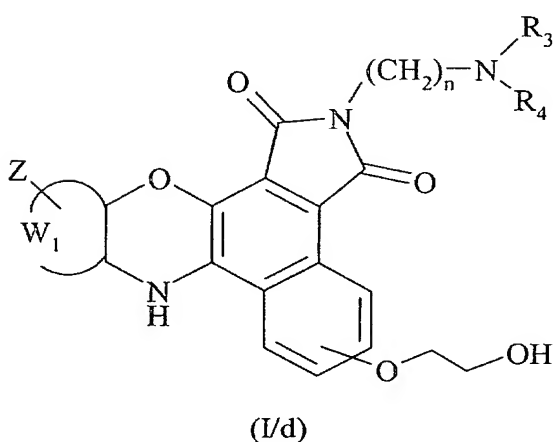


dans laquelle P_G, W₁, et Z sont tels que définis précédemment,
composé de formule (XIV) qui est soumis aux mêmes conditions de réaction que le
composé de formule (XII), pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des
composés de formule (I) :



dans laquelle P_G , R_3 , R_4 , W_1 , Z et n sont tels que définis précédemment,
composés de formule (I/c) qui est :

- 5 ■ soit éventuellement soumis à l'action d'acide formique pour conduire aux
composés de formule (I/d) et (I/e), cas particuliers des composés de formule (I) :

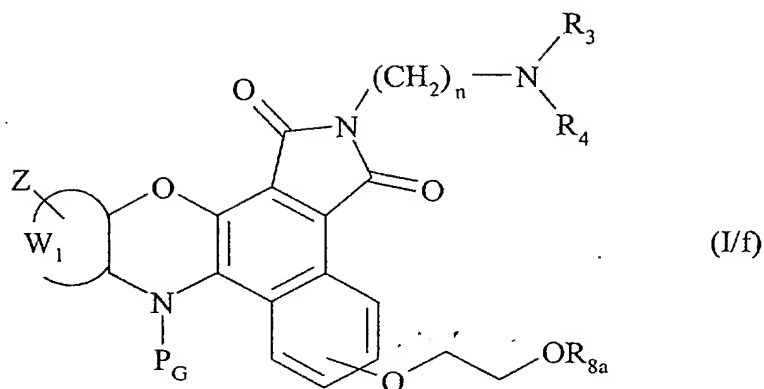


dans laquelle R_3 , R_4 , W_1 , Z et n sont tels que définis précédemment,

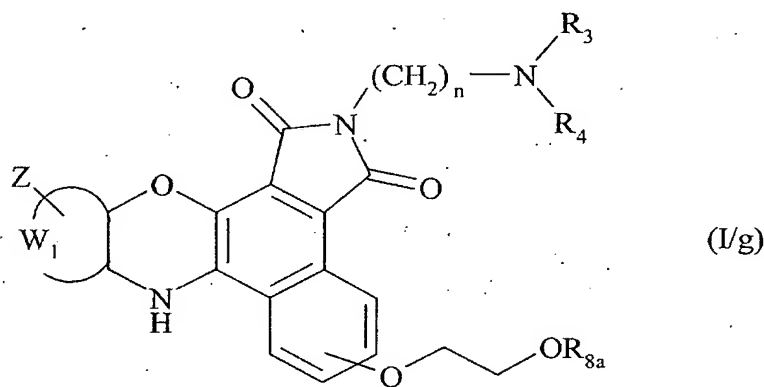
- 10 ■ soit éventuellement soumis à l'action d'un composé de formule (XV) :



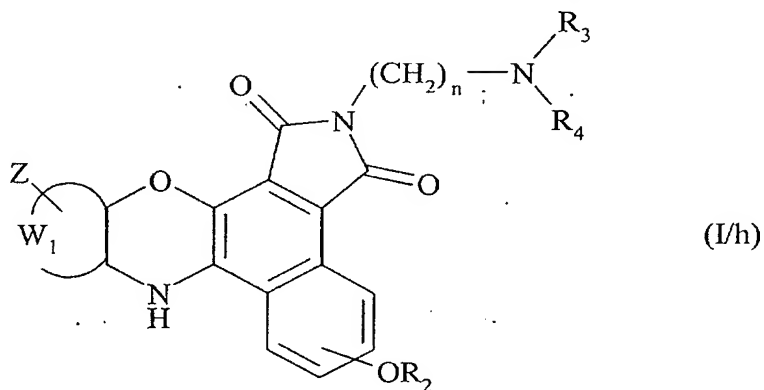
dans laquelle G représente un groupement partant et R_{8a} , différent de atome
d'hydrogène, prend la même définition que R_8 dans la formule (I), pour conduire
au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I),



dans laquelle P_G , R_3 , R_4 , R_{8a} , W_1 , Z et n sont tels que définis précédemment,
composés de formule (I/f) dont on déprotège éventuellement la fonction amine selon des
méthodes classiques de la synthèse organique pour conduire au composé de formule (I/g),
cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_3 , R_4 , R_{8a} , W_1 , Z et n sont tels que définis précédemment,
les composés de formule (I/b), (I/d) et (I/g) forment les composés de formule (I/h) :

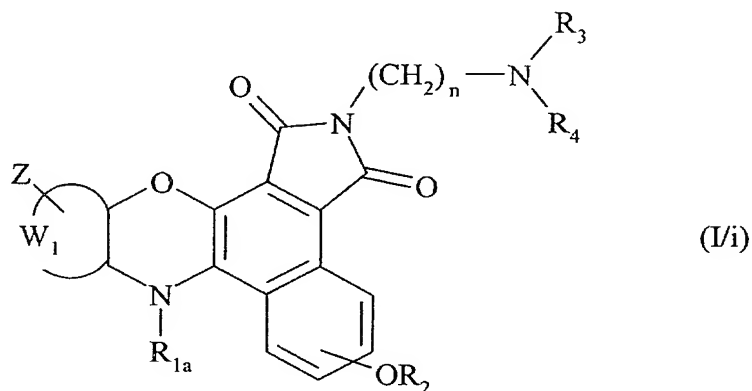


10 dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , W_1 , Z et n sont tels que définis précédemment,
composés de formule (I/h) qui sont éventuellement soumis à l'action d'un composé de

formule (XVI) :

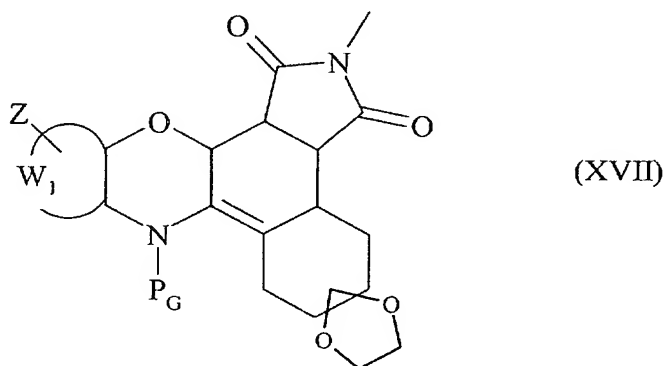


dans laquelle R_{1a} , différent de atome d'hydrogène, prend la même définition que R_1 dans la formule (I) et G est tel que défini précédemment, pour conduire au composé de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :

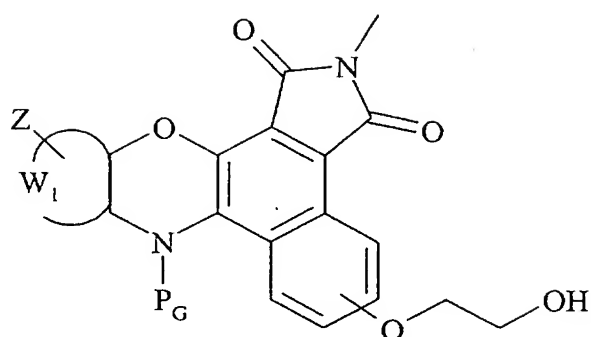


dans laquelle R_{1a} , R_2 , R_3 , R_4 , W_1 , Z et n sont tels que définis précédemment,

- ⊛ soit traité avec du N-méthylmaléimide, pour conduire au composé de formule (XVII) :



dans laquelle P_G , W_1 et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (XVII) qui est soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (VII) pour conduire au composé de formule (XVIII) :



(XVIII)

dans laquelle P_G, W₁, et Z sont tels que définis précédemment,
composé de formule (XVIII) qui est soumis aux mêmes conditions de réactions que le
composé de formule (XII) pour conduire au composé de formule (I/d) tel que décrit
précédemment,

les composés de formule (I/a) à (I/i) forment l'ensemble des composés de formule (I), que
l'on purifie le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui peuvent si
on le désire, être séparés en leurs différents isomères, selon une technique classique de
séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à
une base pharmaceutiquement acceptable.

L'invention concerne également les composés de formules (X), (XI) et (XIV) qui sont des
intermédiaires de synthèse utiles dans la préparation des composés de formule (I).

Les composés de formule (II), (V), (XIII), (XV) et (XVI) sont soit des composés
commerciaux, soit obtenus selon des méthodes classiques de la synthèse organique
facilement accessible à l'homme du métier.

Les composés de formule (I) possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Ils ont
une excellente cytotoxicité *in vitro* non seulement sur des lignées leucémiques mais
également sur des lignées de tumeurs solides, ils ont également une action sur le cycle
cellulaire et sont actifs *in vivo*, sur un modèle leucémique. Ces propriétés permettent leur
utilisation en thérapeutique en tant qu'agents antitumoraux.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I), leurs isomères optiques ou un de leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptables, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques.

5 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables
10 ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales.

De part les propriétés pharmacologiques caractéristiques des composés de formule (I), les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif lesdits composés de formule (I), sont donc particulièrement utiles pour le traitement des cancers.

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 et 400 mg par jour, en une ou plusieurs administrations.

15 Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse, ...).

20 **PREPARATION A : 3-[(diphénoxyphosphoryl)oxy]-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de tert-butyle**

Stade A : 2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazine-3-one-4-carboxylate de tert-butyle

Sous atmosphère inerte, 73 mmol de 2*H*-1,4,benzoxazine-3-one sont dissous dans 100 ml d'acétonitrile en présence de 3,65 mmol de 4-diméthylaminopyridine et 80 mmol de dicarbonate de di-*tert*-butyle. Le milieu est laissé sous agitation pendant 4 heures. Après concentration, le résidu est repris par l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Après évaporation du solvant et purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 8/2), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 72°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1713, 1779 cm^{-1} ; ν_{COC} = 1148 cm^{-1} .

Spectre de masse : m/z 250 ($M + 1$).

Stade B : 3-[(diphénoxyphosphoryl)oxy]-4*H*-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de *tert*-butyle

Sous atmosphère anhydre, 12 mmol de TMEDA sont additionnés à une solution de 10 mmol du produit obtenu au stade A précédent dans 50 ml de THF anhydre. Après avoir refroidie la solution à -78°C, 12 mmol de LDA 2M (dans une solution heptane /THF) sont ajoutées goutte à goutte. Après 2 heures d'agitation 12 mmol de chlorophosphate de diphényle sont ajoutées goutte à goutte au mélange réactionnel qui est maintenue pendant 2 heures supplémentaires à -78°C. Après retour à température ambiante, la solution est hydrolysée puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Après purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 9/1), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 64°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1732 cm^{-1} ; $\nu_{P=O}$, 1313 cm^{-1} .

Spectre de masse : m/z 482 ($M + 1$).

PREPARATION B : 3-[(diphénoxyphosphoryl)oxy]-2,3-dihydro-4*H*-pyrido
[3,2-*b*][1,4]oxazine-4-carboxylate de phényle

Stade A : 2,3-dihydro-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-3-one-4-carboxylate de phényle

Sous atmosphère anhydre, une solution de 10 mmol de 2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-one

dans 50 ml de tétrahydrofurane est refroidie à -78°C . A cette température, 11 mmol d'une solution de *n*-butyllithium à 1,6M dans l'hexane sont ajoutés goutte à goutte. Après 30 minutes de temps de contact à -78°C , 11 mmol de chloroformiate de phényle sont ajoutés goutte à goutte et l'agitation est maintenue pendant 2 heures supplémentaires. Après retour à température ambiante, la solution est hydrolysée puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 8/2), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 97°C .

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1717 \text{ cm}^{-1}$; 1803 cm^{-1} .

Spectre de masse : m/z 271 ($M + 1$).

Stade B : 3-[(diphénoxyphosphoryl)oxy]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-4-carboxylate de phényle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de la préparation A à partir du composé du stade précédent.

Point de fusion : 82°C .

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1749 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{P=O}} 1294 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : m/z 503 ($M + 1$).

PREPARATION C : 8-(pinacolboronyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-ène

Stade A : 8-(trifluorométhyl)sulfonyloxy-1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-ène

Sous atmosphère anhydre, une solution de 6,4 mmol de LDA 2M dans un mélange de THF/heptane est dilué dans 8 ml de THF. La température est abaissée à -78°C , puis 6,4 mmol de 1,4-dioxaspiro[4.5]décan-8-one en solution dans 8 ml de THF sont ajoutés lentement. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à cette température et 9,6 mmol de N-phényltrifluorométhanesulfonimide en solution dans 8 ml de THF sont additionnés. Après agitation 15 minutes à -78°C puis retour à température ambiante

pendant la nuit, le milieu est concentré. Après purification sur gel d'alumine neutre (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 95/5), le produit attendu est isolé.

IR(film NaCl) : $\nu_{C=C} = 1692 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{SO_2} = 1418 \text{ cm}^{-1}$.

Stade B : 8-(pinacolboronyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-ène

5 Sous atmosphère inerte, 0,7 mmol du produit obtenu au stade A précédent, 1,05 mmol de pinacolborane, 0,028 mmol de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II), 0,084 mmol de triphénylarsine et 2,1 mmol de triéthylamine sont mélangés dans 3 ml de toluène puis chauffé à 80°C pendant 2 heures. Après refroidissement, le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique
10 est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Après purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 9/1), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 58°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=C} = 1635 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{COC} = 1115, 1143 \text{ cm}^{-1}$.

15 Spectre de masse : m/z 267 ($M + 1$).

EXEMPLE 1 : 8-(tert-butoxycarbonyl)-2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

Stade A : 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-èn-8-yl)-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de tert-butyle

20 Sous atmosphère inerte, une solution 1M de 1 mmol du produit de la préparation A et 5 % de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II) dans du tétrahydrofurane est agitée pendant 10 minutes à température ambiante 1,5 mmol du produit de la préparation C, quelques gouttes d'éthanol et 2 mmol d'une solution aqueuse de carbonate de sodium 2M sont ajoutés au mélange réactionnel qui est ensuite porté à reflux pendant une heure. Après
25 refroidissement et hydrolyse, la solution est extraite par l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 6/4), le produit attendu

est isolé.

Point de fusion : 92-93°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1711 cm^{-1} ; ν_{COC} = 1113, 1163 cm^{-1} .

Spectre de masse : m/z 372 (M + 1).

- 5 Stade B : 12-(tert-butoxycarbonyl)-3,3-(1,2-éthylènedioxy)-1,2,3,4,4a,6a-hexahydro-12H-benzo[a]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle

Dans un système clos, 8 mmol du produit obtenu au stade A précédent et 40 mmol d'acétylène dicarboxylate de diméthyle sont agités à 80°C pendant 22 heures. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 234-235°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1728 cm^{-1} ; ν_{COC} = 1152 cm^{-1} .

Spectre de masse : m/z 514 (M + 1).

- 15 Stade C : 12-(tert-butoxycarbonyl)-3,3-(1,2-éthylènedioxy)-1,2,3,4-tétrahydro-12H-benzo[a]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle

Sous atmosphère inerte, 0,92 mmol du produit obtenu au stade B précédent et 2,75 mmol de N-bromosuccinimide recristallisé sont chauffés dans 23 ml de tétrachlorure de carbone distillé pendant 10 minutes à reflux à l'aide d'une lampe de 60 W en présence d'une quantité catalytique de peroxyde de benzoyle. Après refroidissement, la solution est filtrée puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 6/4), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : < 50°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1701, 1717, 1733 cm^{-1} ; ν_{COC} = 1152, 1195 cm^{-1} .

Spectre de masse : m/z 512 (M + 1).

- 25 Stade D : 3-oxo-1,3,4,12-tétrahydro-2H-benzo[a]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle

3 ml d'acide chlorhydrique 12M sont ajoutés goutte à goutte à 0,6 mmol du produit obtenu au stade C précédent dissous dans 3 ml d'éthanol. Le mélange est agité 1,5 heures à température ambiante. Après neutralisation par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extraction avec de l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 5/5 à 0/10), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 250-251°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1695, 1720 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3430 cm^{-1} .

Spectre de masse : m/z 366 (M + 1).

10 Stade E : 12-(tert-butoxycarbonyl)-3-[(tert-butoxycarbonyl)oxy]-1,2-dihydro-12H-benzo[a]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle

Sous atmosphère inerte, 0,69 mmol du composé obtenu au stade D précédent sont dissous dans 10 ml de tétrahydrofurane. Après addition de 1,73 mmol de 4-diméthylaminopyridine et 1,73 mmol de di-tert-butylldicarbonate, le milieu est laissé sous agitation pendant 12 heures. Après concentration, le résidu est repris par l'acétate d'éthyle et lavé deux fois par une solution d'acide chlorhydrique 1M. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée, permettant d'obtenir le produit attendu.

IR(film NaCl) : $\nu_{C=O}$ = 1728, 1756 cm^{-1} ; ν_{COC} = 1139 cm^{-1} .

Spectre de masse : m/z 568 (M + 1).

20 Stade F : 12-(tert-butoxycarbonyl)-3-[(tert-butoxycarbonyl)oxy]-12H-benzo[a]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle

Sous atmosphère inerte 0,62 mmol du composé obtenu au stade E précédent sont dissous dans 5 ml de toluène en présence de 4,96 mmol de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone et le milieu est chauffé à 90°C pendant 24 heures. Après refroidissement et concentration, le milieu réactionnel est repris par du dichlorométhane et lavé par une solution de soude à 8 %. La phase aqueuse est extraite par le dichlorométhane et les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Après purification par chromatographie su gel silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle :

7/3), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 101-102°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1731, 1739, 1756, 1766 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{COC} = 1149 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : m/z 566 (M + 1).

- 5 Stade G : *12-(tert-butoxycarbonyl)-3-hydroxy-12H-benzo[a]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle*

Sous atmosphère inerte, 0,28 mmol du composé obtenu au stade F précédent sont dissous dans 2 ml de méthanol en présence de 0,34 mmol de méthylate de sodium. Le milieu est laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Après concentration et
10 hydrolyse, le milieu est extrait par l'acétate d'éthyle, séché sur sulfate de magnésium, filtré et évaporé. Après purification par chromatographie sur gel silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 90-91°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1722 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{COC} = 1152 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{OH} = 3442 \text{ cm}^{-1}$.

15 Spectre de masse : m/z 466 (M + 1).

- Stade H : *8-(tert-butoxycarbonyl)-2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione*

Sous atmosphère inerte, 0,26 mmol du composé obtenu au stade G précédent sont chauffés à 100°C dans 4 ml de N,N-diméthyléthylène diamine pendant 7 heures. Après
20 refroidissement l'excès de diamine est évaporé. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 95/5), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 190°C (dégradation).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1705, 1762 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{CO} = 1249 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{OH} = 3446 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : m/z 490,5 (M + 1).

- 25 **EXEMPLE 2** : **chlorhydrate de 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione**

3 ml d'acide chlorhydrique 12M sont ajoutés goutte à goutte à 0,2 mmol du composé de l'exemple 1 dissous dans 4 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est agité 1,5 heures à température ambiante puis concentré. Par addition d'éther éthylique, il se forme un précipité qui est filtré, permettant d'obtenir le produit attendu.

5 IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1686, 1744 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH, OH} = 3431 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : m/z 390 ($M + 1$).

EXEMPLE 3 : 8-(tert-butoxycarbonyl)-2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

10 Stade A : 12-(tert-butoxycarbonyl)-3-(2-hydroxyéthoxy)-12H-benzo[a]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade F de l'exemple 1 à partir du composé du stade B de l'exemple 1.

Point de fusion : 87-88°C.

15 IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1725 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{OH} = 3440 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : m/z 510 ($M + 1$).

Stade B : 8-(tert-butoxycarbonyl)-2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade H de l'exemple 1 à partir du composé du stade A précédent.

Point de fusion : $> 80^\circ\text{C}$ (dégradation).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1707, 1763 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{OH} = 3447 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : m/z 534 ($M + 1$).

EXEMPLE 4 : 8-(tert-butoxycarbonyl)-2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-{2-[(méthylsulfonyl)oxy]éthoxy}-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

Sous atmosphère inerte, 0,93 mmol de triéthylamine puis 0,93 mmol de chlorure de mésyle sont ajoutés à une solution de 0,06 mmol du composé de l'exemple 3 dans 3 ml de dichlorométhane à 0°C. L'agitation est maintenue à 0°C pendant 8 heures. A température ambiante, la solution est hydrolysée puis extraite par le dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 95/5), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 70-80°C (gomme).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1707, 1763 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : m/z 612 ($M + 1$).

EXEMPLE 5 : 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-{2-[(méthylsulfonyl)oxy]éthoxy}-1,2,3,8-tétrahydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

0,03 mmol du composé de l'exemple 4 sont dissous dans 1 ml d'acide formique et laissé sous agitation à température ambiante pendant 3 heures. Après concentration, le résidu est repris par le dichlorométhane et lavé avec une solution de carbonate de sodium 2M puis avec de l'eau. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 9/1), le produit attendu est isolé.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1686, 1702 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3432 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : m/z 512 ($M + 1$).

EXEMPLE 6 : 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 à partir du composé de l'exemple 3.

Point de fusion : 216°C (gomme).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1690, 1741 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3427 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : m/z 434 ($M + 1$).

EXEMPLE 7: 8-(formyl)-2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo
[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

Le produit attendu est obtenu lors de la purification par chromatographie sur gel de silice de l'exemple 6.

5 Point de fusion : 202°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1693, 1732 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3428 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : m/z 462 ($M + 1$).

EXEMPLE 8: 8-(phénoxycarbonyl)-5-(2-hydroxyéthoxy)-2-méthyl-2,3-
dihydrobenzo[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-
dione

Stade A : 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-èn-8-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-4-
carboxylate de phényle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé du stade A de l'exemple 1 à partir du composé de la préparation B.

15 IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1741 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{COC} = 1111, 1197 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : m/z 393 ($M + 1$).

Stade B : 8-(phénoxycarbonyl)-5,5-(1,2-éthylènedioxy)-2-méthyl-2,3,3a,3b,4,5,6,7,
13a,13b-décahydrobenzo[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole
-1,3-dione

20 Dans un système clos, 1 mmol du produit obtenu au stade A précédent et 3 mmol de N-méthylmaléimide sont agités à 95°C pendant 2 heures en présence de quelques gouttes de toluène. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 6/4), le produit est isolé.

Point de fusion : 150°C (gomme).

25 IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1701, 1786 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : m/z 504 (M + 1).

Stade C : 8-(phénoxycarbonyl)-5-(2-hydroxyéthoxy)-2-méthyl-2,3-dihydrobenzo
[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade C de l'exemple 1 à partir du
composé du stade B précédent.

Point de fusion : 250°C (gomme).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1707, 1752 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{COC} = 1191 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{OH} = 3463 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : m/z 498 (M + 1).

EXEMPLE 9: 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo[e]
pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade H de l'exemple 1 à partir du
composé de l'exemple 8.

Spectre de masse : m/z 435 (M + 1).

EXEMPLE 10: 8-(tert-butoxycarbonyl)-2-[2-(diéthylamino)éthyl]-5-hydroxy-2,3-
dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade H de l'exemple 1 à partir du
composé du stade G de l'exemple 1 et de N,N-diéthyléthylène diamine.

EXEMPLE 11: 2-[2-(diéthylamino)éthyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]
phénoxazine-1,3-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 à partir du composé de
l'exemple 10.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

EXEMPLE 12 : Activité in vitro

✧ Leucémie murine L1210

La leucémie murine L1210 a été utilisée in vitro. Les cellules sont cultivées dans du milieu de culture RPMI 1640 complet contenant 10 % de sérum de veau fœtal, 2 mM de glutamine, 50 U/ml de pénicilline, 50 µg/ml de streptomycine et 10 mM d'Hepes, pH : 7,4. Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées aux composés cytotoxiques pendant 4 temps de doublement, soit 48 heures. Le nombre de cellules viables est ensuite quantifié par un essai colorimétrique, le Microculture Tetrazolium Assay (J. Carmichael et al., Cancer Res.; 47, 936-942, (1987)). Les résultats sont exprimés en IC₅₀, concentration en cytotoxique qui inhibe à 50 % la prolifération des cellules traitées. Tous les produits de l'invention montrent une bonne cytotoxicité sur cette lignée cellulaire.

✧ Lignées cellulaires humaines

Les composés de l'invention ont également été testés sur des lignées cellulaires humaines issues de tumeurs solides selon le même protocole expérimental que celui décrit sur la leucémie murine L1210 mais avec des temps d'incubation de 4 jours au lieu de 2 jours. A titre indicatif, le composé de l'exemple 2 présente un IC₅₀ inférieur à 1 µM sur les lignées humaines suivantes : carcinome de la prostate DU145, carcinome pulmonaire non à petites cellules A549, carcinome du colon HT-29 et carcinome épidermoïde KB-3-1.

Ces différents résultats démontrent clairement le fort potentiel anti-tumoral des composés de l'invention, sur les leucémie et les tumeurs solides.

EXEMPLE 13 : Action sur le cycle cellulaire

Les cellules L1210 sont incubées pendant 21 heures à 37°C en présence de différentes concentrations en produit testés. Les cellules sont ensuite fixées par de l'éthanol à 70 % (v/v), lavées deux fois dans du PBS et incubées 30 minutes à 20°C dans du PBS contenant

100 µg/ml de RNase et 50 µg/ml d'iodure de propidium. Les résultats sont exprimés en pourcentage des cellules accumulées en phase G2+M après 21 heures par rapport au témoin (témoin : 20 %). Les composés de l'invention sont particulièrement intéressants. Ainsi, ils induisent une accumulation d'au moins 80 % des cellules en phase G2 + M après 21 heures à une concentration inférieure à 2,5 µM.

EXEMPLE 14 : Activité in vivo

Activité antitumorale sur la leucémie P 388

La lignée P388 (leucémie murine) a été fournie par le National Cancer Institute (Frederick, USA). Les cellules tumorales (10^6 cellules) ont été inoculées au jour 0 dans la cavité péritonéale de souris B6D2F1 femelles (Iffa Credo, France). Six souris de 18 à 20 g ont été utilisées par groupe expérimental. Les produits ont été administrés par voie intrapéritonéale au jour 1.

L'activité antitumorale est exprimée en % de T/C :

$$\text{T/C \% (souris)} = \frac{\text{Temps de survie médian des animaux traités}}{\text{Temps de survie médian des animaux contrôles}} \times 100$$

Les résultats obtenus montrent une excellente activité in vivo sur le modèle leucémique P 388 avec un T/C de 210 % pour une dose de 50 mg/kg, ainsi qu'une faible toxicité des composés témoin d'un excellent index thérapeutique.

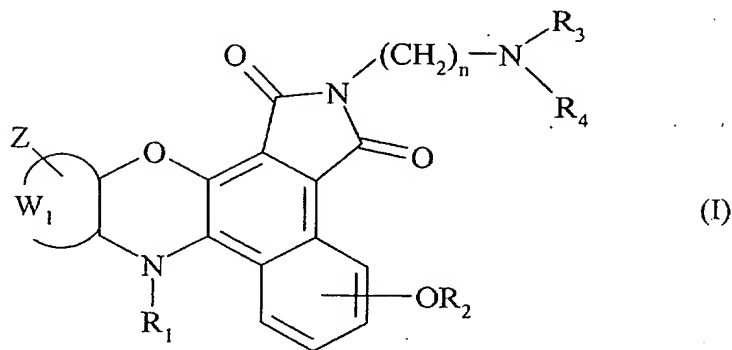
EXEMPLE 15 : Composition pharmaceutique : soluté injectable

Composé de l'exemple 2 10 mg

Eau distillée pour préparations injectables..... 25 ml

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- W_1 représente avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle ou un groupement pyridinyle,
- Z représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, halogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- R_1 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, $-C(O)-R_5$ et une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, substitués par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisi parmi atomes d'halogène, groupements cyano, $-OR_6$, $-NR_6R_7$, $-CO_2R_6$, $-C(O)R_6$, $-C(O)-NHR_6$,

dans lesquels :

$\Rightarrow R_5$ représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou aryloxy,

$\Rightarrow R_6$ et R_7 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou,

$R_6 + R_7$ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les portent, un hétérocycle de 5 à 6 chaînons, monocyclique, contenant éventuellement au sein du système cyclique un second hétéroatome choisi parmi oxygène et azote,

- R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement de formule $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-R_8$ dans laquelle :

R_8 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, $-\text{S}(\text{O})_t-R_6$ (dans lequel R_6 est tel que défini précédemment, t représente un entier compris entre 0 et 2 inclus) ou T_1-R_9 (dans lequel T_1 représente une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée et R_9 représente un groupement choisi parmi halogène, cyano, $-\text{OR}_6$, $-\text{NR}_6R_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6R_7$),

- R_3 , R_4 , identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou,

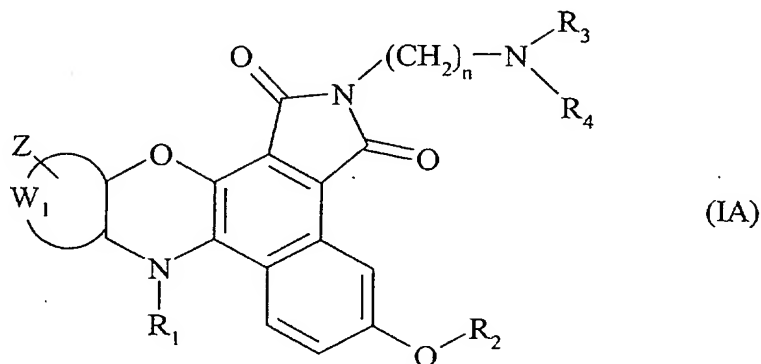
R_3 et R_4 forment ensemble, avec atome d'azote qui les portent, un hétérocycle de 5 à 6 chaînons, monocyclique, contenant éventuellement au sein du système cyclique un second hétéroatome choisi parmi oxygène et azote,

- n représente un entier compris entre 1 et 6 inclus

leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

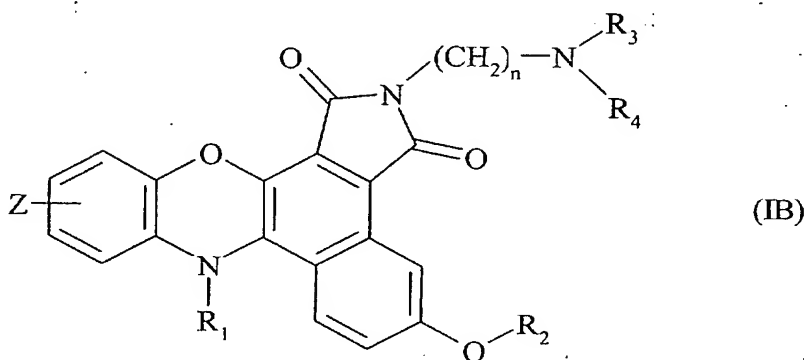
étant entendu que par aryle, on comprend un groupement phényle, naphtyle, dihydronaphtyle, tétrahydronaphtyle, indényle ou indanyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, triahalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IA) :



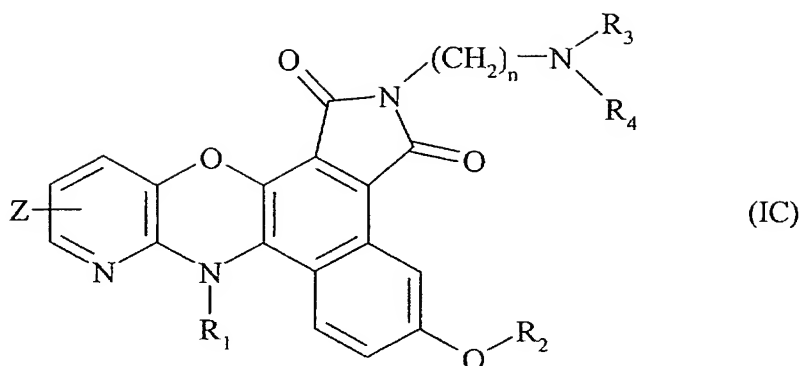
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W_1 , Z et n sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IB) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Z et n sont tels que définis précédemment, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IC) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Z et n sont tels que définis précédemment, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que Z représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
6. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-C(O)-R_5$ dans lequel R_5 représente plus particulièrement un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
7. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement $-CH_2CH_2O-R_8$ dans lequel R_8 représente plus particulièrement un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
8. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisés en ce que n représente un nombre entier 2, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

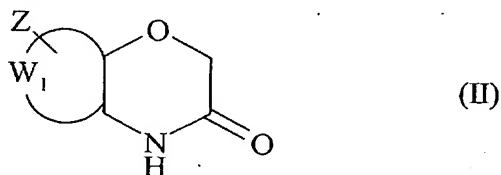
9. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisés en ce R_3 et R_4 , identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont le :

- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diéthylamino)éthyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-8-carbaldéhyde-1,3-dione,
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthylméthanesulfonate)benzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]-oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-dione,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

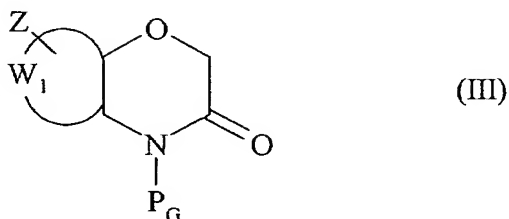
11. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



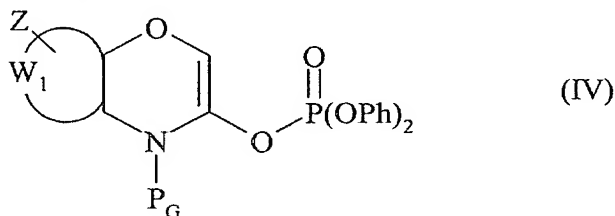
dans laquelle W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I),

composé de formule (II) dont on protège la fonction amine avec un groupement

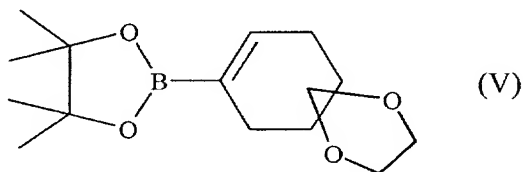
protecteur P_G bien connu de l'homme de l'art pour conduire au composé de formule (III) :



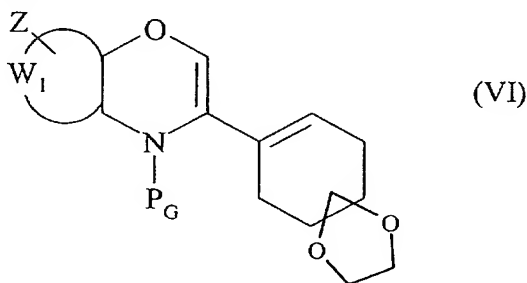
dans laquelle P_G représente un groupement tert-butyloxycarbonyl ou phénoxycarbonyl et W_1 et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (III) qui est traité par du diisopropylamidure de lithium suivi de chlorophosphate de diphenyle pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle P_G , W_1 , et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (IV) qui est traité, en présence de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium, par un composé de formule (V) :



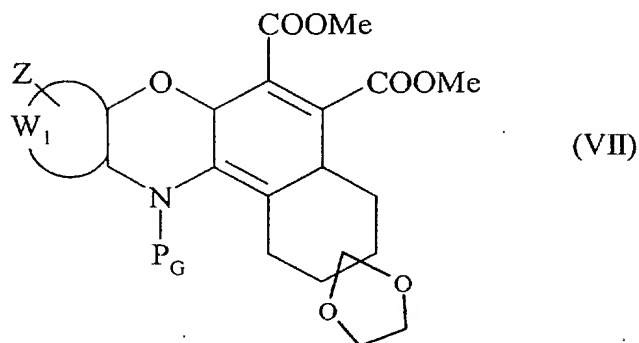
pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle P_G , W_1 et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (VI) qui est :

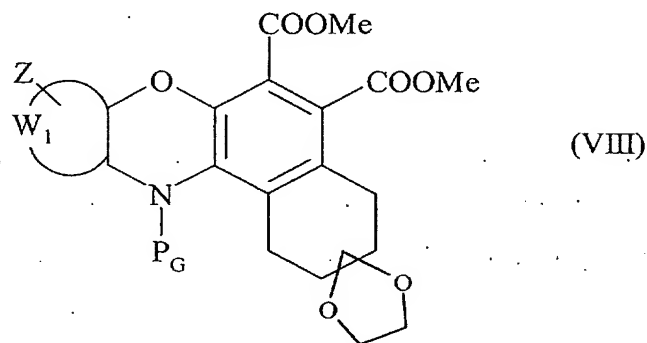
- soit traité sous atmosphère inerte, par de l'acétylène dicarboxylate de diméthyle,

pour conduire au composé de formule (VII) :

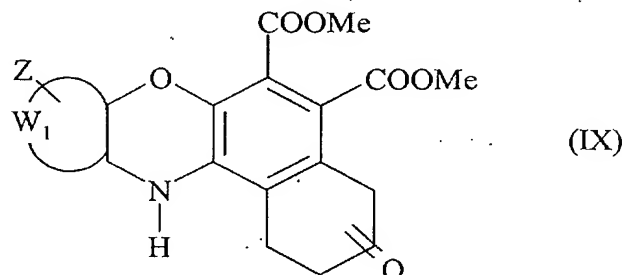


dans laquelle P_G, W₁ et Z sont tels que définis précédemment,
composé de formule (VII) qui est :

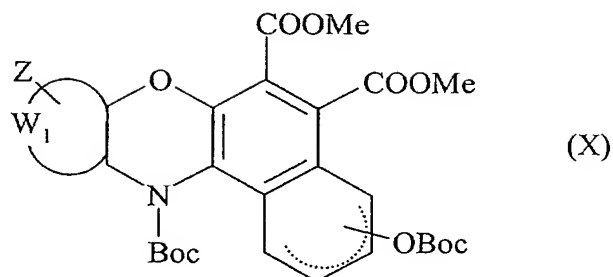
- 5 ♦ soit mis en présence de N-bromosuccinimide et de peroxyde de benzoyle, pour conduire au composé de formule (VIII) :



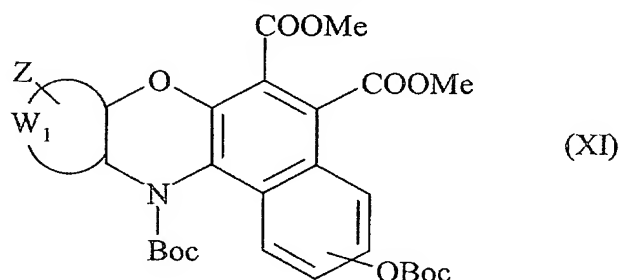
dans laquelle P_G, W₁ et Z sont tels que définis précédemment,
composé de formule (VIII) qui est soumis à l'action d'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (IX) :



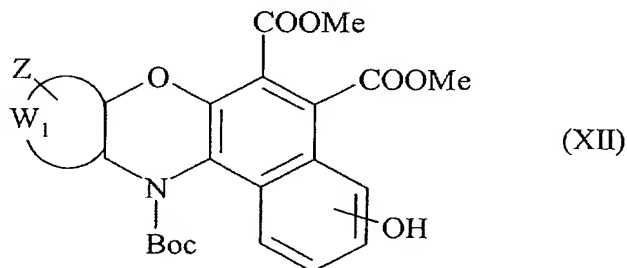
dans laquelle W₁ et Z sont tels que définis précédemment,
composé de formule (IX) qui est soumis à l'action de di-tert-butylldicarbonate en présence de 4-diméthylaminopyridine, pour conduire au composé de formule (X) :



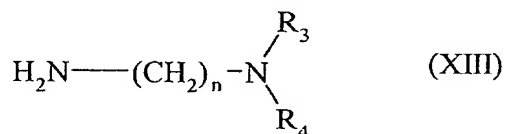
dans laquelle --- représente une liaison simple ou double, Boc représente un groupement tert-butyloxycarbonyl et W_1 et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (X) qui est soumis à l'action de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, pour conduire au composé de formule (XI) :



dans laquelle Boc, W_1 et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (XI) qui est soumis à l'action de méthanolate de sodium puis qui est hydrolysé pour conduire au composé de formule (XII) :

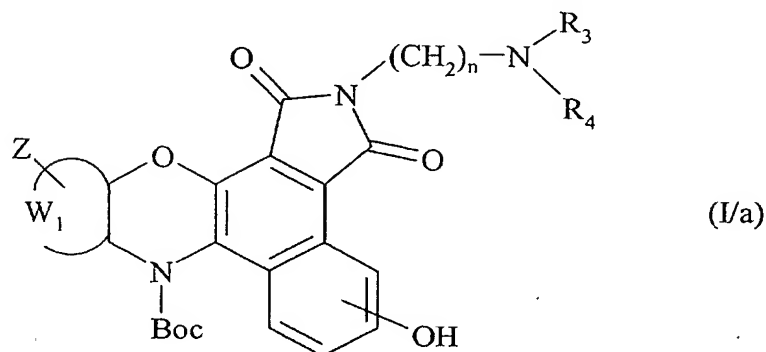


dans laquelle Boc, W_1 et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (XII) qui est soumis à l'action d'un composé de formule (XIII) :

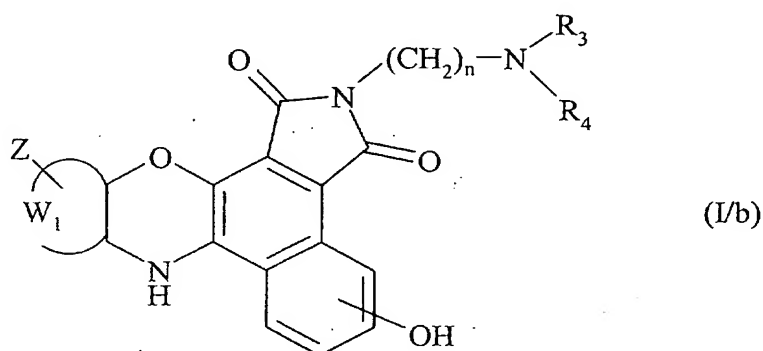


dans laquelle R_3 , R_4 et n sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au

composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

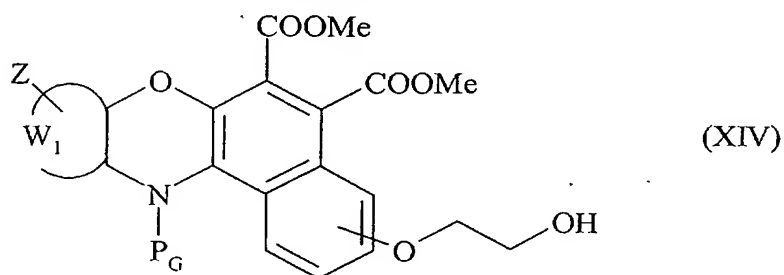


dans laquelle Boc, R₃, R₄, W₁, Z et n sont tels que définis précédemment,
composé de formule (I/a) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de
réaction que le composé de formule (VIII), pour conduire au composé de formule (I/b),
cas particulier des composés de formule (I) :



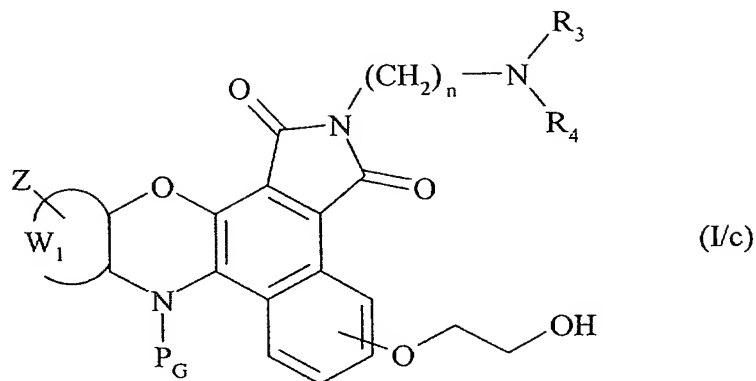
dans laquelle R₃, R₄, W₁, Z et n sont tels que définis précédemment,

♦ soit soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (X), pour
conduire au composé de formule (XIV) :



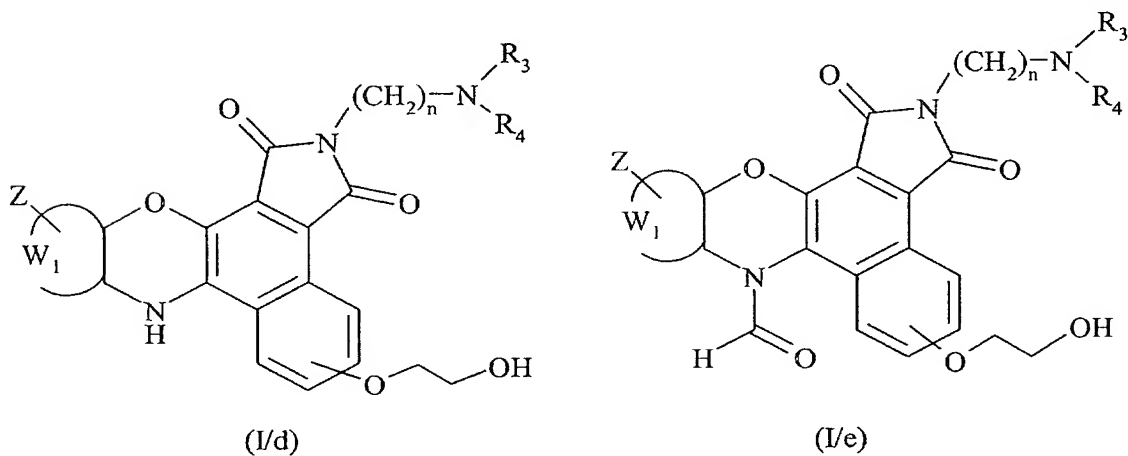
dans laquelle P_G, W₁, et Z sont tels que définis précédemment,
composé de formule (XIV) qui est soumis aux mêmes conditions de réaction que le
composé de formule (XII), pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier

des composés de formule (I) :



dans laquelle P_G , R_3 , R_4 , W_1 , Z et n sont tels que définis précédemment,
composés de formule (I/c) qui est :

- 5 ■ soit éventuellement soumis à l'action d'acide formique pour conduire aux
composés de formule (I/d) et (I/e), cas particuliers des composés de formule (I) :



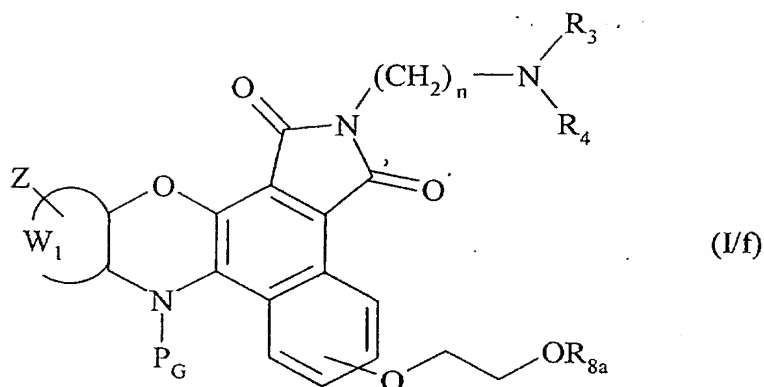
dans laquelle R_3 , R_4 , W_1 , Z et n sont tels que définis précédemment,

- soit éventuellement soumis à l'action d'un composé de formule (XV) :

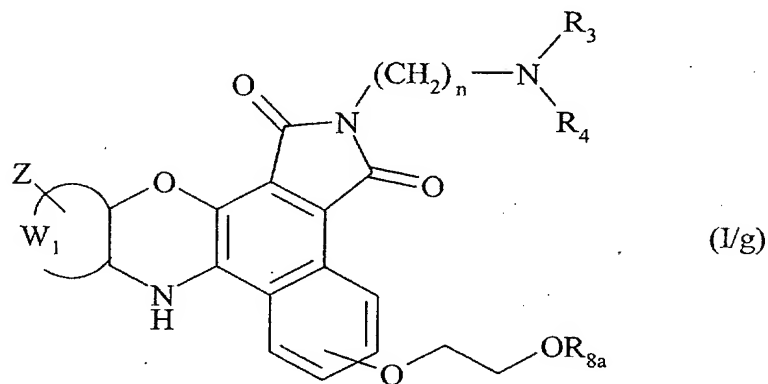


10

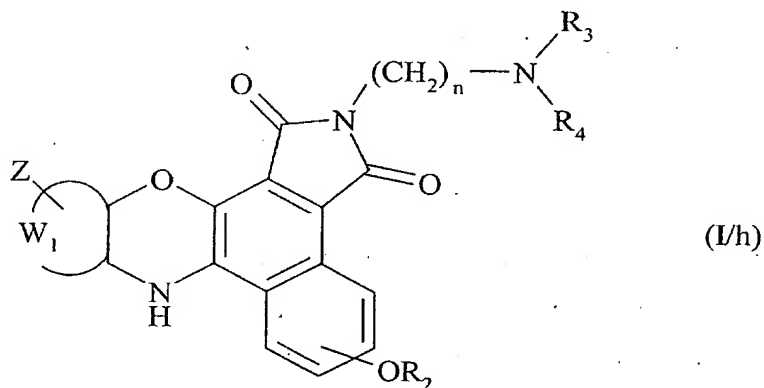
dans laquelle G représente un groupement partant et R_{8a} , différent de atome d'hydrogène, prend la même définition que R_8 dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I),



dans laquelle P_G , R_3 , R_4 , R_{8a} , W_1 , Z et n sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/f) dont on déprotège éventuellement la fonction amine selon des méthodes classiques de la synthèse organique pour conduire au composé de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_3 , R_4 , R_{8a} , W_1 , Z et n sont tels que définis précédemment, les composés de formule (I/b), (I/d) et (I/g) forment les composés de formule (I/h) :

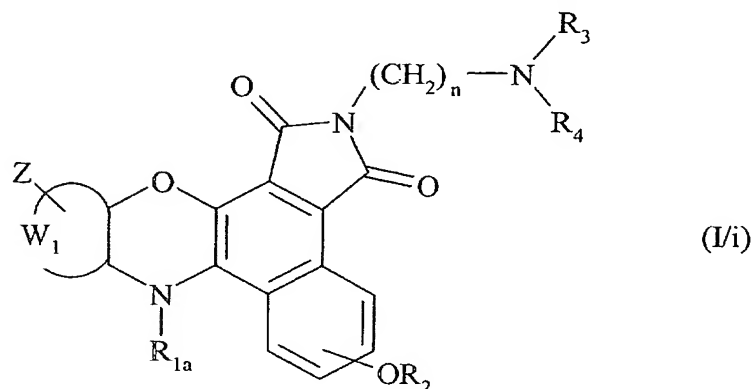


dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , W_1 , Z et n sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/h) qui sont éventuellement soumis à l'action d'un composé de formule (XVI) :

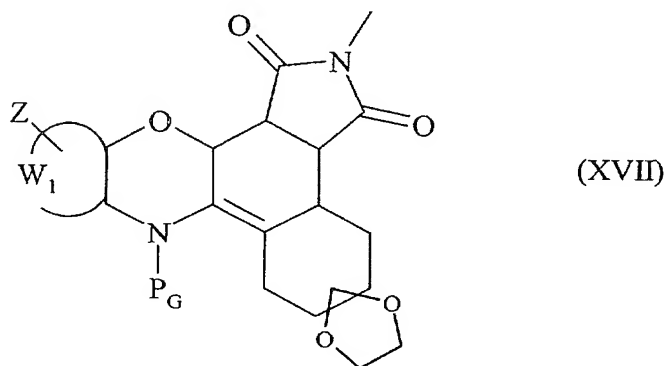


dans laquelle R_{1a} , différent de atome d'hydrogène, prend la même définition que R_1 dans la formule (I) et G est tel que défini précédemment, pour conduire au composé de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



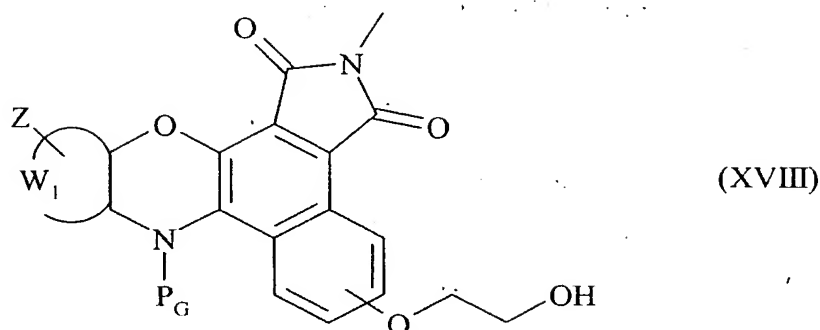
dans laquelle R_{1a} , R_2 , R_3 , R_4 , W_1 , Z et n sont tels que définis précédemment,

- ⊗ soit traité avec du N-méthylmaléimide, pour conduire au composé de formule (XVII) :



dans laquelle P_G , W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XVII) qui est soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (VII) pour conduire au composé de formule (XVIII) :



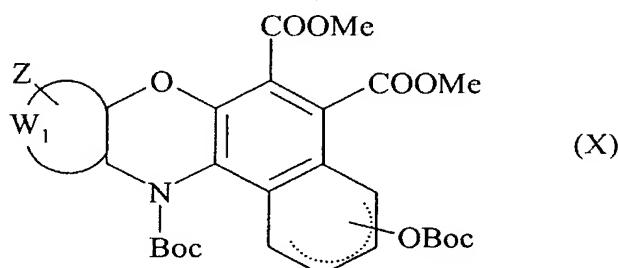
dans laquelle P_G , W_1 , et Z sont tels que définis précédemment,
composé de formule (XVIII) qui est soumis aux mêmes conditions de réactions que le
composé de formule (XII) pour conduire au composé de formule (I/d) tel que décrit
précédemment,

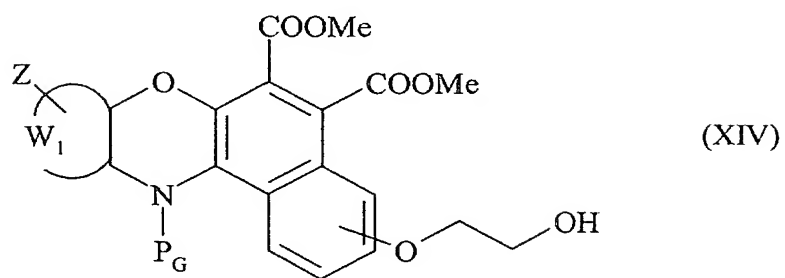
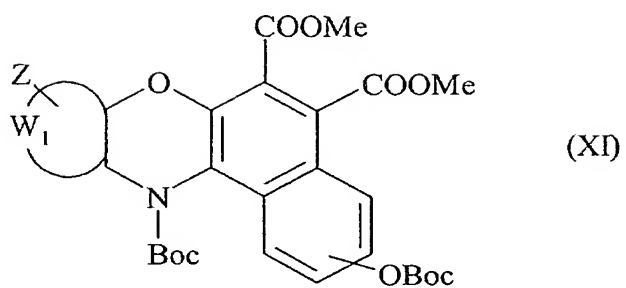
les composés de formule (I/a) à (I/i) forment l'ensemble des composés de formule (I),
que l'on purifie le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui
peuvent si on le désire, être séparés en leurs différents isomères, selon une technique
classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels
d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

12. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé
de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, seul ou en
combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques,
pharmaceutiquement acceptables.

13. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12, utile en tant que
médicament, dans le traitement des cancers.

14. Composés de formule (X), (XI) et (XIV) :





utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



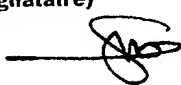
N° 11 235 02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

OB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		28953	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02/12/96	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de benzo[c][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		COUDERT	
Prénoms		Gérard	
Adresse	Rue	430, rue de St Denis	
	Code postal et ville	45560	SAINT DENIS EN VAL (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LEPIFRE	
Prénoms		Franck	
Adresse	Rue	272, route d'Ardon	
	Code postal et ville	45160	OLIVET (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		CAIGNARD	
Prénoms		Daniel-Henri	
Adresse	Rue	22, avenue de la République	
	Code postal et ville	78230	LE PECQ (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 18 octobre 2002  Sabine WENGER, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
 Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08


Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 3. .

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 250399

Vos références pour ce dossier (facultatif)		28953	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 12 964	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de benzo[e][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		RENARD	
Prénoms		Pierre	
Adresse	Rue	3, avenue du Parc	
	Code postal et ville	78150	LE CHESNAY (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		HICKMAN	
Prénoms		John	
Adresse	Rue	136, rue de Tocqueville	
	Code postal et ville	75017	PARIS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		PIERRE	
Prénoms		Alain	
Adresse	Rue	9, chemin des Bois Janeaudes	
	Code postal et ville	78580	LES ALLUETS LE ROI (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 18 octobre 2002  Sabine WENGER, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		28953	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 12 964	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de benzo[c][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		KRAUS-BERTHIER	
Prénoms		Laurence	
Adresse	Rue	20, petite rue des Champarons	
	Code postal et ville	92700	COLOMBES (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 18 octobre 2002			
Sabine WENGER, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)